

## 急性脑卒中患者 TGFBR2 基因多态性与动态血压指数的关联研究

马琳, 石树君<sup>△</sup>

(内蒙古医科大学附属医院神经内科, 呼和浩特 010050)

**[摘要]** **目的** 探讨脑卒中 TGFBR2 基因多态性和患者动态血压相关指标的关系。**方法** 选取 2014 年 6 月至 2015 年 6 月该院收治的急性脑卒中患者 60 例, 其中脑出血患者 32 例(脑出血组), 脑梗死患者 28 例(脑梗死组); 另选取 60 例体检健康者为对照组。采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)法检测患者 TGFBR2 基因 rs6785358 片段多态性, 所有患者均行动态血压检测, 分析患者 TGFBR2 基因多态性与脑卒中动态血压的关系。**结果** 脑出血和脑梗死患者 A/A 基因型均占 50.0%, 高于对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 对照组患者 G/G 基因型比例(60.0%)高于脑卒中患者, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 有高血压史和脑卒中史的患者 A/A 基因型分别占 51.4% 和 60.0%, 高于无高血压史和无脑卒中史患者, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); A/A 基因型的脑卒中患者 24 h 平均收缩压、24 h 平均舒张压、24 h 平均脉压、24 h 动态脉压指数均高于基因型为 A/G 和 G/G 者, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 脑卒中患者 TGFBR2 基因 rs6785358 基因型以 A/A 为主, 且 A/A 基因型患者血压波动性较大。

**[关键词]** 转化生长因子  $\beta$ ; 基因多态性; 卒中; 动态血压**[中图分类号]** R743.3**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)35-4983-03

## Association of TGFBR2 gene polymorphism with ambulatory blood pressure index in patients with acute stroke

Ma Lin, Shi Shujun<sup>△</sup>

(Department of Neurology, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010050, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the relationship between the TGFBR2 gene polymorphism and the indexes of ambulatory blood pressure in patients with stroke. **Methods** A total of 60 cases of patients diagnosed with stroke, including 32 cases of patients with cerebral hemorrhage(cerebral hemorrhage group) and 28 cases of patients with cerebral infarction(cerebral infarction group), were selected in our hospital from June 2014 to June 2015. Another 60 cases of healthy individuals were allocated to the control group. The PCR-RFLP method was used to determine TGFBR2 rs6785358 gene polymorphism, and all patients were given ambulatory blood pressure monitoring. The relationship between the TGFBR2 gene polymorphism and the indexes of ambulatory blood pressure in patients with stroke were analysed. **Results** The A/A genotype accounted for 50.0% of rs6785358 gene in patients with cerebral hemorrhage and patients with cerebral infarction, which was higher than that in the control group, there was statistically significant difference( $P < 0.05$ ). The ratio of G/G genotype(60.0%) in the control group was higher than that of patients with stroke, there was statistically significant difference( $P < 0.05$ ). The A/A genotype accounted for 51.4% and 60.0% of rs6785358 gene in patients with stroke who had hypertension history and those had stroke history, which was significantly higher than that in patients without hypertension history and stroke history, respectively. The 24 h MSBP, 24 h MDBP, 24 h PP and 24 h PPI in patients with cerebral stroke carrying A/A genotype of rs6785358 gene were higher than those in patients with cerebral stroke carrying A/G or G/G genotype of rs6785358 gene, there were statistically significant differences( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The A/A is the major genotype of TGFBR2 rs6785358, and patients with stroke carrying the A/A genotype have significant blood pressure fluctuations.

**[Key words]** transforming growth factor beta; gene polymorphism; stroke; ambulatory blood pressure

脑卒中是导致我国居民死亡的重要疾病之一, 大多数脑卒中患者因未得到及时救治而出现语言、运动功能障碍, 严重影响患者的生活质量, 并对家庭和社会造成严重的医疗负担, 因此, 减少脑卒中的发生是当前医学临床研究的重要课题之一<sup>[1-2]</sup>。高血压是脑卒中的重要危险因素, 高血压患者脑血管风险事件是非高血压患者的 1.25 倍<sup>[3]</sup>。转化生长因子  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 是重要的炎性因子, TGF- $\beta$  信号通路参与多种疾病的病理生理过程。有研究提示, TGF- $\beta$  基因多态性可能参与高血压的发生、发展, 而且可能与脑卒中的发生有密切关系<sup>[4]</sup>。而脉压和脉压指数是脑血管事件重要的预测指标<sup>[5-6]</sup>。本研究通过对本院 60 例脑卒中患者的临床资料进行分析, 探讨脑卒中

患者 TGF- $\beta$  基因多态性与动态血压相关指数之间的关联, 进一步了解 TGF- $\beta$  基因多态性在脑卒中患者中的重要意义, 现将研究结果报道如下。

**1 资料与方法**

**1.1 一般资料** 选取 2014 年 6 月至 2015 年 6 月在本院治疗, 经颅脑 CT 或磁共振成像(MRI)和神经系统体格检查符合 2010 年中国急性缺血性脑卒中诊治指南中脑卒中(脑出血、脑梗死)诊断标准<sup>[7]</sup>的 60 例患者作为研究对象, 其中脑出血患者 32 例(脑出血组), 脑梗死患者 28 例(脑梗死组)。入选标准: (1)起病 1~3 d 内入住本院神经内科; (2)经影像学确诊为脑卒中, 其中脑梗死 32 例, 脑出血 28 例; 排除标准: (1)存在影响

自主神经的其他系统疾病,例如糖尿病、肾功能不全、慢性阻塞性肺疾病、电解质紊乱;(2)合并有恶性肿瘤;(3)病例资料不完整;(4)不能完成随访;(5)既往发生过脑卒中,合并其他中枢系统疾病。本研究 60 例患者中男 39 例,女 21 例,平均年龄(54.6±12.5)岁。并以同期 60 例体检健康者为对照组,男 42 例,女 18 例,平均年龄(54.7±12.8)岁。两组患者性别、年龄比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。本研究中脑卒中患者均参照 2010 年中华医学会制定的急性脑卒中诊治指南进行治疗。

## 1.2 方法

**1.2.1 动态血压检测** 采用 DS-250 型全自动血压检测仪(日本 NISSEI 公司)进行血压监测,将血压监测仪袖带固定于患者左侧手臂,并对患者进行动态血压相关知识的宣教。24 h 动态血压监测分为白昼血压和夜间血压监测,白昼时间为 6:00~22:00,夜间时间为 22:00 至次日 6:00,均为每隔 20 min 或 30 min 测量 1 次血压,收集 24 h 动态血压结果,血压测量有效率需达到 80%以上(有效数据定义为测量结果在患者实际血压的合理范围内),由动态血压检测仪连接计算器直接计算 24 h 平均收缩压(24 h MSBP)、24 h 平均舒张压(24 h MD-BP)、24 h 平均脉压(PP)=24 h MSBP-24 h MDBP,动态脉压指数(PPI)=PP/24 h MSBP。

**1.2.2 基因多态性检测** 采集观察组患者血液标本 DNA 使用 Promega 公司试剂盒及 Eppendorf 核酸定量仪测定白细胞中 DNA 载量,进一步使用 ABI-2700 型测序仪扩增 TGFBR2 基因 rs6785358 基因片段,对其进行测序和纯化,最后使用反向引物进行反向测序,进一步对 rs6785358 基因进行位点分析。rs6785358 上游引物:5'-GAA CT G CAA ACA AGA GAA TGG AT-3';下游引物:5'-TTA GAA TTC TAC CCT AAT GAT TGT AAG G-3'。聚合酶链式反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)法反应条件及具体操作步骤参照说明书进行。

**1.3 统计学处理** 应用 SPSS 21.0 统计软件进行资料的统计分析。计数资料以例数或百分率表示,比较采用  $\chi^2$  检验;正态分布计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,比较采用独立  $t$  检验或配对  $t$  检验;非正态分布的资料进行非参数秩和检验;以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 TGFBR2 基因 rs6785358 片段多态性与急性脑卒中的关系** 脑出血、脑梗死患者 A/A 基因型比例均为 50.0%,高于对照组,差异均有统计学意义( $P$  值分别为 0.034、0.045);脑出血、脑梗死患者 A/G 基因型比例也高于对照组,差异均有统计学意义( $P$  值分别为 0.026、0.027);脑出血、脑梗死患者 G/G 型基因比例低于对照组,差异均有统计学意义( $P$  值分别为 0.003、0.034),见表 1。

表 1 TGFBR2 基因 rs6785358 基因片段多态性与急性脑卒中的关系[n(%)]

| 组别   | n  | 基因型       |          |          |
|------|----|-----------|----------|----------|
|      |    | A/A       | A/G      | G/G      |
| 脑出血组 | 32 | 16(50.0)* | 9(28.1)* | 7(21.9)* |
| 脑梗死组 | 28 | 14(50.0)* | 7(25.0)* | 7(25.0)* |
| 对照组  | 60 | 16(26.7)  | 8(13.3)  | 36(60.0) |

\*:  $P<0.05$ ,与对照组比较。

**2.2 高血压及脑卒中家族史与 TGFBR2 基因 rs6785358 片段多态性的关系** 有高血压史和脑卒中史的患者 A/A 型基因比例分别为 51.4%和 60.0%,高于无高血压史和无脑卒中史的患者,差异均有统计学意义( $P$  值分别为 0.007、0.003);无高血压史和无脑卒中史的患者 G/G 型基因比例高于有高血压史和有脑卒中史的患者,差异均有统计学意义( $P$  值分别为 0.002、0.005),见表 2。

表 2 高血压及脑卒中家族史与 TGFBR2 基因 rs6785358 片段多态性的关系[n(%)]

| 疾病家族史 | n  | 基因型       |          |          |
|-------|----|-----------|----------|----------|
|       |    | A/A       | A/G      | G/G      |
| 高血压史  |    |           |          |          |
| 有     | 37 | 19(51.4)* | 8(21.6)  | 8(21.6)* |
| 无     | 23 | 6(26.1)   | 6(26.1)  | 11(47.8) |
| 脑卒中史  |    |           |          |          |
| 有     | 15 | 9(60.0)#  | 4(26.7)  | 2(13.3)# |
| 无     | 45 | 7(15.6)   | 10(22.2) | 28(62.2) |

\*:  $P<0.05$ ,与无高血压史患者比较;#:  $P<0.05$ ,与无脑卒中史患者比较。

**2.3 脑卒中患者 TGFBR2 基因 rs6785358 片段多态性与动态血压的关系** A/A 基因型脑卒中患者 24 h MSBP、24 h MD-BP、24 h PP、24 h PPI 均高于 A/G 基因型患者,差异均有统计学意义( $P$  值分别为 0.017、0.020、0.002、0.030);A/A 基因型脑卒中患者 24 h MSBP、24 h MD-BP、24 h PP、24 h PPI 均高于 G/G 基因型患者,差异均有统计学意义( $P$  值分别为 0.014、0.030、0.026、0.037),见表 3。

表 3 脑卒中患者 TGFBR2 基因 rs6785358 片段多态性与动态血压的关系

| 基因型 | n  | 24 h MSBP  | 24 h MD-BP | 24 h PP    | 24 h PPI   |
|-----|----|------------|------------|------------|------------|
| A/A | 30 | 142.2±15.5 | 95.6±8.6   | 78.2±11.5  | 0.59±0.06  |
| A/G | 16 | 128.2±8.6* | 89.2±4.7*  | 66.5±9.8*  | 0.36±0.03* |
| G/G | 14 | 131.2±8.7* | 88.6±5.1*  | 64.5±10.1* | 0.38±0.07* |

\*:  $P<0.05$ ,与基因型为 A/A 的患者比较。

## 3 讨论

TGF- $\beta$  基因活化可使细胞外信号被传导至细胞核,最终引起细胞增殖、分化、迁移、凋亡<sup>[8-9]</sup>。活化的 TGF- $\beta$  可以影响细胞运动性、细胞黏附、浸润、生存及血管生成<sup>[10]</sup>。TGFBR2 的单核苷酸基因位点改变可能通过激活该基因的下游信号,影响转录、翻译过程进而影响细胞的功能<sup>[11]</sup>。TGF- $\beta$  是多种信号通路上重要的作用位点,TGF- $\beta$  参与细胞增殖、凋亡、迁移等多种病理、生理过程<sup>[12]</sup>。众多研究提示,脑卒中患者血清 TGF- $\beta$  水平上升,并参与患者疾病的发展,TGFBR2 是 TGF- $\beta$  信号通路上重要的组成部分,参与 TGF- $\beta$  信号通路的调控<sup>[13]</sup>。目前研究发现,TGF 基因多态性参与多种疾病的发生、发展,包括高血压、冠心病、糖尿病等。高血压患者舒张压水平与 TGFBR1 基因多态性及患者血清中 TGF- $\beta$  水平密切相关,而高血压又是脑卒中发生的重要风险因素,因此作者设想 TGF- $\beta$  基因多态性可能与脑卒中的发生存在一定的内在关联。

本研究中 rs6785358 基因多态性结果提示,50.0%的脑出血患者基因型为 A/A,基因型为 A/A 的患者发生脑出血和脑

卒中的概率明显高于基因型为 G/G 和 A/G 的患者。进一步分析患者基因型与高血压病史的关系,有高血压和脑卒中疾病史的患者 rs6785358 基因型以 A/A 为主,分别占 51.4% 和 60.0%,而无高血压和脑卒中病史的患者基因型以 G/G 为主,分别占 47.8% 和 62.2%。这进一步证实了基因型为 A/A 的患者更容易发生脑血管事件。作者还对脑卒中患者进行了动态血压检测,深入研究不同基因型患者血压的节律性变化。动态血压监测有助于脑卒中患者血压管理,近年来众多学者建议将脉压和脉压指数纳入高血压管理的指标中<sup>[14]</sup>,两项指标与脑血管事件均有较好的相关性,而本研究结果提示基因型为 A/A 的脑卒中患者,24 h PP 和 24 h PPI 分别为(78.2±11.5) 和(0.59±0.06),均明显高于其他基因型患者。既往研究提示,PP 和 PPI 均可以作为预测脑血管事件的重要指标,PPI 和 PP 越高,患者发生脑血管风险事件的概率越大。而本研究结果提示,基因型为 A/A 的患者具有较高的血压异常风险,这可能是 A/A 型患者容易出现脑卒中的原因。

TGFBR2 是 TGF- $\beta$  信号通路的重要组成部分,参与 TGF- $\beta$  信号通路的调控,与多种疾病模型有关。本研究结果提示,TGFBR2 基因 rs6785358 片段多态性与脑卒中的发生具有明显的相关性。目前国内尚缺乏有关 TGFBR2 基因 rs6785358 片段多态性与脑卒中发生相关性的研究,并且关于 TGFBR2 基因 rs6785358 片段多态性与动态血压相关性的研究也较少。本研究结果表明,脑卒中患者基因型以 A/A 型为主,还未证实 A/A 基因型为脑卒中发生的独立风险因素。

综上所述,TGFBR2 rs6785358 基因型为 A/A 可能是脑卒中的易感因素,而且基因型为 A/A 的脑卒中患者有较高的脑卒中再发风险。为了控制脑卒中的发生率,早期发现高危易感人群,进行 TGFBR2 基因型筛选有重要意义,对于基因型为 A/A 的 TGFBR2 的患者可以早期预防脑卒中的发生。但是,本研究并未对脑卒中患者风险因素进行探讨,未证实 A/A 为脑卒中的独立风险因素,仍然需要大样本、多中心的研究证实 TGFBR2 rs6785358 的 A/A 基因型在脑卒中发病中的重要意义。

## 参考文献

- [1] 赵贤武,陈晓辉,田朝伟,等.急诊科脑卒中的现状调查及其与红细胞分布宽度的关系[J].广东医学,2013,34(5):700-703.
- [2] 武海滨,龚巍巍,潘劲,等.首次脑卒中患者生存率和死亡影响因素的研究[J].中华流行病学杂志,2014,35(7):812-816.
- [3] 石国美,张颖冬,周俊山,等.急性缺血性脑卒中的血压管理[J].中国神经精神疾病杂志,2015,41(6):383-385.
- [4] Zheng W, Yan C, Wang X, et al. The TGFBR1 functional polymorphism rs1800469 and susceptibility to atrial fibrillation in two Chinese Han populations[J]. PLoS One, 2013,8(12):e83033.
- [5] 彭鹏忠.降压治疗对老年高血压、高血压合并脑卒中患者动态血压指标的影响[J].深圳中西医结合杂志,2015,25(10):28-29.
- [6] 陈尔秀,高珩,古长维,等.脑卒中急性期动态血压变化、血压与预后关系研究[J].陕西医学杂志,2013(11):1468-1471,1472.
- [7] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010[J/CD].中国医学前沿杂志(电子版),2010,2(4):16-19.
- [8] 邹邵敏,岑锦明,杨希立,等.转化生长因子  $\beta$ 1-509C/T 基因多态性与冠心病遗传易感的相关性分析[J].中华老年心脑血管病杂志,2013,15(4):361-364.
- [9] 牟新,刘颖慧,周迪夷,等.基于 TGF- $\beta$ 1 基因 T869C 中 CC/CT 基因型糖尿病肾病患者危险因素生存分析[J].中华全科医学,2015,13(10):1567-1569,1613.
- [10] Hidaka H, Nakazawa T, Shibuya A, et al. Effects of 1-year administration of olmesartan on portal pressure and TGF-beta1 in selected patients with cirrhosis: a randomized controlled trial[J]. J Gastroenterol, 2011, 46(11):1316-1323.
- [11] 卢昌均,曾鉴源. TGF- $\beta$  与缺血性脑卒中[J].中国现代药物应用,2014,8(8):240-241.
- [12] 沈冲,赵海龙,文进博,等.转化生长因子  $\beta$ 1 在原发性高血压患者和脑卒中患者中的表达水平比较及相关因素分析[J].中国循环杂志,2015(z1):9.
- [13] 彭忠兴,黄旭明,余青云,等.一氧化氮和 TGF- $\beta$ 1 的血浆水平与进展性脑卒中的关系[J].卒中与神经疾病,2010,17(1):16-19.
- [14] 杨静,余朝萍,陈蓉.24 h 动态血压和脑卒中、认知功能的关系[J].中外医学研究,2014,12(24):154-156.

(收稿日期:2016-05-23 修回日期:2016-08-11)

(上接第 4982 页)

- [7] Segers P, Speekenbrink RGH, Ubbink DT, et al. Prevention of nosocomial infection in cardiac surgery by decontamination of the nasopharynx and oropharynx with chlorhexidine gluconate [J]. JAMA, 2006, 296(20):2460-2466.
- [8] 柴怡.脐带血采集方式以及质量影响因素的研究进展[J].医药前沿,2014,4(8):15-16.
- [9] 路瑾,邱广凤.脐血体积浓缩前存放的温度条件及时间界限[J].新疆医科大学学报,2002,25(1):66-68.
- [10] 汤瑾,王坚镗,陈瑜,等. BD BACTEC 9240 全自动血液培

养系统在检测血流感染病原菌的影响因素评价[J].检验医学,2013,28(7):606-610.

- [11] 孙景勇,周敏,倪语星.延迟放瓶对两种血培养系统 BacT/Alert3D 与 BACTEC9120 阳性检出率的影响[J].中华医院感染学杂志,2009,19(16):2210-2212.
- [12] Akan QA, Yildiz E. Comparison of the effect of delayed entry into 2 different blood culture systems (BACTEC 9240 and BacT/Alert3D) on culture positivity[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2006, 54(3):193-196.

(收稿日期:2016-08-13 修回日期:2016-10-23)